

2/9/1

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI
(c)1998 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011662363

WPI Acc No: 98-079272/199808

XRAM Acc No: C98-026473

Topical patches for treatment of acne - containing keratolytic, anti-irritant, antiseptic, antimicrobial, and hormone

Patent Assignee: LAVIPHARM SA (LAVI-N)

Inventor: FOTINOS S

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
<u>FR 2750050</u>	A1	19971226	FR 977670	A	19970619	A61K-031/19	199808 B

Priority Applications (No Type Date): GR 10020 A 19960620

Patent Details:

Patent	Kind	Lan	Pg	Filing	Notes	Application	Patent
FR 2750050	A1		33				

Abstract (Basic): FR 2750050 A

A topical patch for the treatment of acne comprises a synthetic pressure-sensitive adhesive which may itself be a support or is used in conjunction with a support, and distributed throughout the support an anti-acne composition. This composition consists of at least two active ingredients taken from at least two different classes of activity, these being selected from keratolytic agents, anti-irritants, antiseptics, antimicrobials, hormones, hormone agonists, hormone antagonists, and other agents useful for treating acne.

The keratolytic agents are salicylic acid, benzoyl peroxide, sulphur, retinoic acid, a fruit acid and an alpha -hydroxy acid. The anti-irritants are one of the following: alpha -bisabolol, farnesol, glycyrrhetic acid, and camomile extract, and the antiseptics used are triclosan, phenoxy isopropanol, resorcinol, chlorhexidine, povidone, and iodine. The solubiliser used may be glycerol, propylene glycol, polyalcohols, or sorbitol and its derivatives. Suitable antimicrobials that may be incorporated include erythromycin, tetracycline, cephalosporin and clindamycin. The support is a synthetic polymer, typically an acrylic, rubber, or silicone. The patch may also have an air-permeable backing layer.

ADVANTAGE - The formulation of the patch allows controlled application for maximum effect with minimum side-effects.

Dwg.0/6

Title Terms: TOPICAL; PATCH; TREAT; ACNE; CONTAIN; KERATOLYTIC; ANTI;

THIS PAGE BLANK (USPTO)

IRRITATE; ANTISEPTIC; ANTIMICROBIAL; HORMONE

Index Terms/Additional Words: POLYACRYLIC; RUBBER; SILICONE

Derwent Class: A96; B05; B07

International Patent Class (Main): A61K-031/19

International Patent Class (Additional): A61K-009/70; A61K-031/19;
A61K-031-045; A61K-031-055

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): A12-V01; B04-A10; B04-B01B; B04-C03C; B04-C03D;
B07-A02; B10-C03; B14-N17D

Chemical Fragment Codes (M1):

05 B414 B713 B720 B744 B796 B799 B833 M210 M211 M250 M283 M320 M423
M431 M510 M520 M530 M540 M620 M782 M903 M904 P200 P220 P943 Q110
R052 V743 R08017-M

06 K0 L4 L463 L499 M280 M312 M313 M314 M315 M323 M332 M342 M383 M393
M423 M431 M510 M520 M530 M540 M620 M782 M903 M904 P200 P220 P943
Q110 R052 V743 R16492-M

07 G010 G100 H7 H715 H721 M210 M212 M240 M281 M320 M414 M423 M431
M510

M520 M531 M540 M610 M782 M903 M904 M910 P200 P220 P943 Q110 R052
V743 R00708-M R00708-Q

Chemical Fragment Codes (M2):

01 G035 G562 H4 H401 H481 H7 H721 H8 M210 M211 M240 M281 M315 M321
M333

M340 M342 M373 M391 M415 M431 M510 M520 M530 M541 M782 M800 M903
M904 P200 P220 P943 Q110 R052 R07127-M

02 G011 G100 H4 H401 H441 H8 J0 J011 J1 J131 M280 M320 M414 M431 M510
M520 M531 M540 M782 M903 M904 M910 P200 P220 P943 Q110 R052

R00291-M

03 F012 F013 F014 F113 H4 H403 H422 H481 H7 H721 H8 J0 J011 J2 J271 K0
L8 L814 L821 L833 M225 M231 M262 M281 M312 M321 M332 M343 M373 M391
M413 M431 M510 M521 M530 M540 M782 M903 M904 M910 P200 P220 P943
Q110 R052 R01540-M

04 G015 G019 G100 H4 H401 H441 H5 H541 H6 H602 H609 H643 H8 M1 M121
M141 M280 M320 M414 M431 M510 M520 M532 M540 M782 M903 M904 M910
P200 P220 P943 Q110 R052 R01614-M

Chemical Fragment Codes (M6):

08 M903 P200 P220 P943 Q110 R052 R210 R263

Polymer Indexing (PS):

<01>

001 018; P1445-R F81 Si 4A; P0839-R F41 D01 D63; H0260

002 018; H0124-R

003 018; R00708 G0102 G0022 D01 D02 D12 D10 D19 D18 D31 D51 D53 D58 D76
D88; P1445-R F81 Si 4A; H0000; H0260; S9999 S1581; P1741 ; P1752

004 018; ND01; Q9999 Q8037 Q7987; Q9999 Q7250

Derwent Registry Numbers: 0291-U; 0708-S; 0708-U; 1540-U; 1614-U

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Specific Compound Numbers: R07127-M; R00291-M; R01540-M; R01614-M;
R08017-M
; R16492-M; R00708-M; R00708-Q
?

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(20), grinding (21) and separating (22) devices. The melting device consists of a directly heated platinum crucible (1), below which is a directly heated purifying tube and homogeniser (2) having at least one first horizontal section (3). A vertical section (4) is connected to the first horizontal section (3) and to a second horizontal section (5) at the height (11) of the melt in the crucible. The tube (2) has chicanes in the individual sections. A feeder having an outlet nozzle is provided in the second horizontal section (5).

USE - The use of (II) having a particle size of 0.1-55 μ m is claimed in cosmetic compositions or in the preparation of pharmaceutical compositions. (II) (including (I)) are especially useful in cosmetic and/or pharmaceutical compositions for promoting blood flow to the skin, even without application of a magnetic field.

ADVANTAGE - The process allows the continuous preparation of small particles of controllable size, having the maximum coercivity field strength and crystal perfection.

Dwg.1/2

Title Terms: PRODUCE; BARIUM; STRONTIUM; HEXA; FERRITE; MAGNETIC; PARTICLE; MELT; GLASS; OXIDATION; CONDITION; PARTICLE; HIGH; COERCIVE; FIELD; STRENGTH; COSMETIC; PHARMACEUTICAL

Derwent Class: B06; D21; L03; V02

International Patent Class (Main): H01F-001/09

International Patent Class (Additional): A61K-007/00; A61K-033/26; C01B-035/00

File Segment: CPI; EPI

FR 2750050

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011662363

WPI Acc No: 1998-079272/*199808*

XRAM Acc No: C98-026473

Topical patches for treatment of acne - containing keratolytic, anti-irritant, antiseptic, antimicrobial, and hormone

Patent Assignee: LAVIPHARM SA (LAVI-N); LAVIPHARM LAB INC (LAVI-N)

Inventor: FOTINOS S; SPIROS F

Number of Countries: 079 Number of Patents: 022

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
FR 2750050	A1	19971226	FR 977670	A	19970619	199808	B
WO 9748387	A1	19971224	WO 97EP3209	A	19970619	199809	
AU 9733409	A	19980107	AU 9733409	A	19970619	199820	
ZA 9705489	A	19980527	ZA 975489	A	19970620	199827	
NO 9805938	A	19990218	WO 97EP3209	A	19970619	199917	
			NO 985938	A	19981217		
EP 917461	A1	19990526	EP 97929224	A	19970619	199925	
			WO 97EP3209	A	19970619		
CN 1226160	A	19990818	CN 97196862	A	19970619	199951	
US 5976565	A	19991102	US 97880099	A	19970620	199953	N
BR 9709920	A	20000111	BR 979920	A	19970619	200020	
			WO 97EP3209	A	19970619		
JP 2000513347	W	20001010	WO 97EP3209	A	19970619	200053	

THIS PAGE BLANK USES™

KR 2000022054	A	20000425	JP 98502295	A	19970619	
			WO 97EP3209	A	19970619	200105
			KR 98710452	A	19981219	
AU 732330	B	20010412	AU 9733409	A	19970619	200128
MX 9810851	A1	20000501	MX 9810851	A	19981216	200129
US 6280764	B1	20010828	US 97880099	A	19970620	200151
			US 99358209	A	19990721	
EP 1210937	A2	20020605	EP 97929224	A	19970619	200238
			EP 20024608	A	19970619	
NO 200201086	A	19990218	WO 97EP3209	A	19970619	200239
			NO 985938	A	19981217	
			NO 20021086	A	20020305	
HU 200201299	A2	20020828	WO 97EP3209	A	19970619	200264
			HU 20021299	A	19970619	
JP 2002284701	A	20021003	JP 98502295	A	19970619	200280
			JP 200244661	A	19970619	
ZA 200202635	A	20021224	ZA 20022635	A	20020404	200309 N
RU 2197273	C2	20030127	WO 97EP3209	A	19970619	200321
			RU 99101070	A	19970619	
CN 1398582	A	20030226	CN 97196862	A	19970619	200337
			CN 2002107846	A	19970619	
KR 2003097619	A	20031231	KR 2002715976	A	20021125	200427

Priority Applications (No Type Date): GR 100207 A 19960620; US 97880099 A 19970620; ZA 20022635 A 20020404

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

FR 2750050	A1	33	A61K-031/19	
------------	----	----	-------------	--

WO 9748387	A1	E	36	A61K-009/70
------------	----	---	----	-------------

Designated States (National): AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE GH HU IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW

AU 9733409	A		A61K-009/70	Based on patent WO 9748387
------------	---	--	-------------	----------------------------

ZA 9705489	A	33	A61K-000/00	
------------	---	----	-------------	--

NO 9805938	A		A61K-000/00	
------------	---	--	-------------	--

EP 917461	A1	E	A61K-009/70	Based on patent WO 9748387
-----------	----	---	-------------	----------------------------

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI GB IE IT LI LU MC NL PT SE

CN 1226160	A		A61K-009/70	
------------	---	--	-------------	--

US 5976565	A		A61F-009/70	
------------	---	--	-------------	--

BR 9709920	A		A61K-009/70	Based on patent WO 9748387
------------	---	--	-------------	----------------------------

JP 2000513347	W	33	A61K-009/70	Based on patent WO 9748387
---------------	---	----	-------------	----------------------------

KR 2000022054	A		A61K-009/70	Based on patent WO 9748387
---------------	---	--	-------------	----------------------------

AU 732330	B		A61K-009/70	Previous Publ. patent AU 9733409
-----------	---	--	-------------	----------------------------------

Based on patent WO 9748387

MX 9810851	A1		A61K-009/70	
------------	----	--	-------------	--

US 6280764	B1		A61F-009/70	Cont of application US 97880099
------------	----	--	-------------	---------------------------------

Cont of patent US 5976565

EP 1210937	A2	E	A61K-009/70	Div ex application EP 97929224
------------	----	---	-------------	--------------------------------

Div ex patent EP 917461

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI GB IE IT LI LU MC NL PT SE

NO 200201086	A		A61K-009/70	Div ex application NO 985938
--------------	---	--	-------------	------------------------------

HU 200201299	A2		A61K-009/70	Based on patent WO 9748387
--------------	----	--	-------------	----------------------------

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(a n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 750 050

(21) N° d'enregistrement national : 97 07670

(51) Int Cl⁶ : A 61 K 31/19. A 61 K 9/70 // (A 61 K 31/19 31:055
31:045)

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 19.06.97.

(71) Demandeur(s) : LAVIPHARM SA — GR.

(30) Priorité : 20.06.96 GR 96010020.

(72) Inventeur(s) : FOTINOS SPIROS.

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 26.12.97 Bulletin 97/52.

(73) Titulaire(s) :

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Ce dernier n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.

(74) Mandataire : BREESE MAJEROWICZ.

(54) DISPOSITIF POUR LE TRAITEMENT TOPIQUE DE L'ACNE ET SON PROCEDE DE FABRICATION.

(57) L'invention fournit un dispositif sous forme de patch
pour l'application topique d'une formulation anti-acnéique.
comportant un adhésif synthétique sensible à la pression.
utilisé comme support ou associé à un support. ladite for-
mulation anti-acnéique étant uniformément distribuée dans
l'édit support, caractérisé en ce que ladite formulation anti-
acnéique comprend des quantités efficaces d'au moins
deux ingrédients actifs pris dans au moins deux groupes
différents d'ingrédients actifs et en ce que lesdits groupes
différents au nombre d'au moins deux sont choisis dans le
groupe comprenant les agents kératolytiques, les agents
anti-irritants, les agents antiseptiques, les agents anti-
microbiens, les hormones, les agonistes d'hormones, les
antagonistes d'hormones et d'autres agents convenant
pour le traitement de l'acné.

FR 2 750 050 - A1



DISPOSITIF POUR LE TRAITEMENT TOPIQUE DE L'ACNE
ET SON PROCEDE DE FABRICATION

Il est fourni un dispositif de délivrance sous la forme d'un patch pour le traitement topique de l'acné et des affections acnéiformes, ainsi qu'un procédé pour sa fabrication.

5 L'acné affecte 90% de l'ensemble des adolescents, mais aussi des hommes et des femmes âgés d'une vingtaine ou d'une trentaine d'années, ou bien elle peut persister tout au long de l'âge adulte. Le processus de développement de l'acné a été décrit par W.J. Cunliffe dans "New Approaches to Acne Treatment", édité par Martin Dunitz, Londres, 1989.

10 L'acné vulgaire (*Acne vulgaris*) est un trouble chronique des follicules (appareils) pilo-sébacés qui se caractérise par des comédons (points noirs), des papules, des pustules, des kystes, des nodules et souvent des cicatrices qui apparaissent dans les zones les plus visibles de la peau, notamment sur le visage, la 15 poitrine, le dos et parfois le cou et le haut des bras.

20 L'appareil pilo-sébacé est placé en grande partie sous le contrôle d'hormones endogènes (principalement des androgènes) qui sont présentes à des concentrations inhabituellement élevées dans le sang au cours de l'adolescence et de la puberté et se traduisent par une production excessive de sébum. Cet état de choses peut empirer du fait d'une augmentation concomitante du taux de kératinisation de la couche cornée de la peau (le stratum corneum). A mesure que les cellules cornées prolifèrent, elles peuvent former un bouchon occlusif ou comédon qui, associé à la 25 production accrue de sébum, constitue un milieu idéal pour la prolifération des souches résidentes dans la peau telles que la bactérie anaérobie Gram positive *Propionibacterium acnes*.

30 Les follicules bouchés finissent par se rompre et libérer leur contenu, provoquant un gonflement et une inflammation localisées. Les follicules exposés peuvent prendre une couleur foncée du fait du dépôt de pigment provenant des cellules endommagées de la couche profonde de la peau.

L'acné est un état à plusieurs stades et, dans sa forme la plus grave, elle entraîne l'hospitalisation du patient et une gêne importante avec la présence à long terme de cicatrices de la peau. Il existe un besoin pour des traitements améliorés de l'acné qui évitent efficacement que l'état évolue vers sa forme la plus grave et qui puissent être utilisés sans effets défavorables par la majorité des personnes atteintes.

A l'heure actuelle, de nombreux traitements sont disponibles pour traiter l'acné mais chaque traitement a malheureusement des limites qu'il serait souhaitable de surmonter. Dans la plupart des cas, le traitement de l'acné fait appel à des formulations topiques sous la forme de crèmes, de gels, d'émulsions ou de lotions contenant des agents choisis. Ces agents comprennent des hormones ou des agonistes et antagonistes d'hormones (EP A1 0 563 813 et US 5 439 923), des agents antimicrobiens (US 4 446 145, GB 2 088 717, GB 2 090 135, GB 1 054 124, US 5 409 917), de l'acide salicylique (US 4 514 385, US 4 355 028, EP A1 0 052 705, FR-A 2 581 542 et FR-A 2 607 498). Les problèmes associés au traitement topique de l'acné au moyen de crèmes, de gels, d'émulsions ou de lotions comprennent le manque de précision de l'application et l'absence de contrôle précis de la dose au niveau du site visé qui va de pair. L'application d'une crème, d'un gel, d'une émulsion ou d'une lotion se traduit par l'exposition d'une surface considérablement supérieure à celle couverte par la lésion, ce qui a pour effet d'exposer de la peau normale saine à la formulation anti-acné. Ainsi par exemple, l'acide salicylique est irritant pour la peau normale dans le cas d'une exposition prolongée, notamment à de fortes concentrations.

L'administration par voie orale d'agents anti-acnéiques est couramment prévue dans les cas graves d'acné. Ceux-ci sont passés en revue par Sykes N.I. et Webster G.F. dans "Acne, A Review of Optimum Treatment", Drugs 48, 59-70 (1994). De nombreux effets secondaires ont été décrits dans le cadre de l'administration de composés actifs anti-acnéiques par voie orale. Ainsi par exemple, l'isotrétinoïne, qui est un dérivé de la vitamine A, présente des risques de tératogénicité associés et elle

peut constituer un risque pour les femmes en âge de procréer. L'administration orale d'antibiotiques convenant pour le traitement de l'acné peut s'accompagner de l'apparition d'effets secondaires tels que crampes abdominales, glossophytie, toux, 5 diarrhée, fatigue, irritation buccale et autres symptômes indésirables.

Pour traiter l'acné, on a utilisé de l'acide salicylique sous la forme d'un pansement à base d'un gel hydrophile collant (US 5 258 421) et associé à l'acide pantothénique ou un dérivé de 10 l'acide pantothénique dans un tampon de nettoyage (PCT WO 93/21899).

Par ailleurs, il a été décrit dans le brevet américain 5 409 917 un patch pour le traitement de l'acné contenant de la céphalosporine et utilisant un procédé de réalisation de patches 15 de nicotine. Etant donné que le patch n'était pas optimisé pour les circonstances particulières associées à l'acné, y compris l'optimisation de la teneur en agent anti-acnéique et la mise en place du patch à des endroits multiples sur de la peau comme le visage, le patch n'a pas été adopté comme mode de délivrance 20 d'une formulation anti-acnéique.

Par conséquent, il existe un besoin pour des procédés et des dispositifs de traitement de patients ayant de l'acné qui présentent un minimum d'effets défavorables, qui aient une efficacité maximale et qui soient d'une utilisation simple et 25 commode.

La présente invention vise à satisfaire le besoin de traiter l'acné et les affections acnéiformes de manière à minimiser les effets défavorables et à maximiser l'efficacité du traitement. La présente invention concerne un dispositif de délivrance topique 30 sous la forme d'un patch possédant une taille et une épaisseur adaptées pour une délivrance prolongée d'agents anti-acnéiques au niveau d'un site choisi caractérisé comme étant acnéiforme. Le patch contient au moins deux agents convenant pour le traitement de l'acné, sous forme d'un mélange de composés.

Plus précisément, l'invention fournit un dispositif sous forme 35 de patch pour l'application topique d'une formulation anti-

acnéique, comprenant un adhésif synthétique sensible à la pression, utilisé comme support ou associé à un support, ladite formulation anti-acnéique étant uniformément distribuée dans ledit support, caractérisé en ce que ladite formulation anti-acnéique comprend des quantités efficaces d'au moins deux ingrédients actifs pris dans au moins deux groupes différents d'ingrédients actifs et en ce que lesdits groupes différents au nombre d'au moins deux sont choisis dans le groupe comprenant les agents kératolytiques, les agents anti-irritants, les agents antiseptiques, les agents antimicrobiens, les hormones, les agonistes d'hormones, les antagonistes d'hormones et d'autres agents convenant pour le traitement de l'acné.

Dans un autre mode de réalisation, un patch destiné au traitement de l'acné et des affections cutanées acnéiformes comprend des supports acceptables pour l'application topique comme par exemple les acryliques, le papier, les silicones, les cellulosiques, etc. ; des agents mouillants ; des antioxydants ; des stabilisants ; le patch étant capable de délivrer une dose efficace d'agents anti-acnéiques à la peau acnéiforme à traiter (à savoir des comédons, des pustules, des papules).

Dans les dessins annexés :

La figure 1 est une vue de côté d'un patch à trois couches destiné à délivrer des agents pour le traitement d'affections acnéiformes.

La figure 2a est une vue de côté d'un patch à quatre couches destiné à délivrer des agents pour le traitement d'affections acnéiformes.

La figure 2b est une vue de dessus du même patch qu'à la figure 2a.

La figure 3 montre la stabilité du patch de l'invention en ce qui concerne l'acide salicylique et le triclosane.

La figure 4a montre le flux d'acide salicylique à travers la couche cornée humaine en ce qui concerne deux patches selon l'invention et un gel.

La figure 4b est un agrandissement de la figure 4a en ce qui concerne les deux patches selon l'invention.

Telle qu'elle est utilisée dans les présentes, l'expression "supports topiquement acceptables" signifie des substances substantiellement dénuées de toxicité vis-à-vis des tissus humains.

5 Telle qu'elle est utilisée dans les présentes, l'expression "application topique" signifie un dépôt direct sur la peau externe.

Tel qu'il est utilisé dans les présentes, le terme "stable" se définit comme possédant une durée de conservation dépassant plusieurs semaines.

10 Telle qu'elle est utilisée dans les présentes, l'expression "quantité efficace" signifie une quantité suffisante pour obtenir un effet anti-acnéique.

La présente invention fournit des procédés et des dispositifs pour traiter des patients atteints d'acné, dans lesquels le dispositif a été optimisé pour minimiser les effets défavorables et maximiser l'efficacité et est simple et commode à utiliser. Le traitement topique de l'acné et des affections acnéiformes décrit ici utilise un patch afin d'obtenir des effets anti-acnéiques locaux qui résultent de la suppression de la prolifération des cellules cornées et des microbes impliqués dans la pathogénicité de l'acné, ainsi qu'une réduction de l'inflammation associée. Le patch a été conçu de manière à permettre une délivrance efficace d'agents anti-acnéiques à la couche cornée (couche la plus à l'extérieur de l'épiderme, exposée à l'environnement externe) et pénétrer ensuite dans l'unité pilo-sébacée (dans le derme) où l'état acnéiforme apparaît, tout en ayant une pénétration très limitée dans la circulation générale. Ceci est démontré par l'étude de flux de perméation (exemple 12 ci-après) qui met en évidence que la quantité d'acide salicylique qui traverse la couche cornée est très petite comparativement à celle de la formulation de gel contenant 2% d'acide salicylique.

30 Pour garantir une utilisation simple et commode du patch, on a identifié une taille et une épaisseur appropriés pour un patch unique. Le patch proposé dans la présente invention peut être produit dans diverses tailles en fonction de la surface à traiter (c'est-à-dire comédons, pustules, papules). La taille du patch est

classée comme petite si elle est de 0,5 à 2 cm² et grande si elle va jusqu'à 40 cm². Typiquement, la taille du patch est de 0,5 à 1,3 cm² et de préférence de 0,8 cm².

Le patch selon l'invention est stable et capable de délivrer la formulation anti-acnéique de manière sûre et efficace. Par exemple, le patch stocké contenant de l'agent anti-acnéique peut rester efficace pendant une durée allant jusqu'à deux ans, de telle sorte que les modifications chimiques éventuelles susceptibles de se produire au cours du stockage mais avant la date de péremption prédéterminée sont considérées comme non nocives.

Un exemple de patch convenant pour le traitement de l'acné est représenté sur la figure 1. Dans ce mode de réalisation, le patch peut comprendre une couche pelliculaire dorsale 1, une couche unique d'adhésif synthétique sensible à la pression 2 et une doublure amovible 3, la formulation anti-acnéique étant contenue dans la couche d'adhésif synthétique sensible à la pression.

Dans d'autres modes de réalisation, il peut y avoir plus d'une matrice positionnée entre la doublure amovible et la couche dorsale (voir les figures 2a et 2b). Selon les figures 2a et 2b et l'exemple 4, il est décrit un patch comprenant une couche pelliculaire dorsale 1, une couche d'adhésif périphérique sensible à la pression 4, une matrice de papier 5 et une doublure amovible 3. Le patch peut avoir un diamètre de la matrice en papier de 5/8" (pouces) (environ 1,6 cm) et/ou un diamètre de la couche d'adhésif périphérique de 7/8" (environ 2,2 cm).

La couche pelliculaire dorsale 1 peut être en plastique, en tissu ou en matériaux tissés ou non tissés, poreux ou occlusifs. On utilise parfois des matériaux poreux car certaines souches de bactéries cutanées résidentes, présentes dans l'unité pilo-sébacée, sont anaérobies.

La couche pelliculaire dorsale peut être en n'importe quel matériau approprié tel que le papier ; la cellophane ; les films plastiques tels que le polyéthylène, le polyester, le polyuréthane, le polychlorure de vinyle et le polyamide ; les tissus et les clinquants métalliques qui sont imperméables et ne réagissent

pas avec la formulation anti-acnéique distribuée dans la matrice polymère adhésive. La pellicule dorsale peut être composite, transparente, opaque, couleur chair, aluminisée ou une combinaison de ce qui précède, avec des épaisseurs allant de 1 à 5 mils (environ 25 à 130 μm), typiquement de 2 à 3,5 mils (environ 50 à 90 μm) et de préférence de 3 mils (environ 76 μm) et elle peut être formée à partir de CoTranTM 9720 (3M), de Saranex[®] (Dow Chemicals), de film polyester couleur chair Multilam 1009 (3M), ou de tout autre matériau reconnu dans la technique comme possédant les propriétés voulues.

Le patch possède une matrice polymère adhésive 2 qui est adjacente à la couche dorsale et faite d'adhésifs synthétiques tels que des acryliques, du caoutchouc, du silicium, des cellulaires, du papier ou d'autres matériaux appropriés qui peuvent avoir des propriétés de sensibilité à la pression et adhérer à la peau directement ou par l'intermédiaire d'un adhésif périphérique. La matrice polymère adhésive est constituée d'au moins une couche des substances contenant de l'adhésif et/ou d'autres additifs. La matrice polymère adhésive peut être composée de plus d'une couche mais est de préférence composée d'une couche. L'épaisseur de cette matrice polymère adhésive est dans la plage de 0,5 à 30 mils (environ 13 à 760 μm), typiquement de 0,5 à 6 mils (environ 13 à 152 μm), de préférence de 0,5 à 2,5 mils (environ 13 à 64 μm) et de préférence encore 2,5 mils (environ 64 μm). La matrice polymère adhésive contient un mélange d'agents anti-acnéiques comprenant n'importe quels agents choisis parmi les kératolytiques, les anti-irritants, les antiseptiques, les antimicrobiens, les hormones, les agonistes d'hormones, les antagonistes d'hormones et d'autres agents convenant pour le traitement de l'acné, de préférence ensemble avec des solubilisants.

La matrice polymère adhésive peut être faite de matériaux inertes qui sont en plus biologiquement et topiquement acceptables et compatibles avec les substances actives distribuées, décrites ci-dessus.

De préférence, les polymères topiquement acceptables et possédant des propriétés adhésives peuvent être des polymères à base d'acryliques tels que la gamme GELVA ® commercialisée par Monsanto et la gamme DURO-TAK ® commercialisée par National 5 Starch ; des polymères à base de caoutchouc tels que la gamme DURO-TAK ® commercialisée par National Starch ; et des polymères à base de silicones tels que le BIO-PSA X7-4302 SILICONE PSA commercialisé par Dow Corning.

Ladite matrice polymère adhésive peut également être faite 10 de matériaux en papier, de préférence du papier filtre Whatman, qui adhère sur la peau par l'intermédiaire d'une couche adhésive périphérique. L'épaisseur d'une matrice polymère adhésive de ce type est habituellement de 7 mils (environ 178 µm).

Une doublure amovible 3 est placée contre la surface de la 15 matrice polymère adhésive sur la surface opposée à la couche dorsale. La doublure amovible peut être faite de matériaux imperméables à toute substance dissoute dans ladite matrice et qui s'enlèvent ou se détachent facilement avant l'utilisation. La doublure amovible peut être faite de matériaux tels que le 20 polychlorure de vinyle, le polyester, le polychlorure de vinylidène, le polystyrène, le polyéthylène, le papier, etc. revêtus ou non d'un adhésif, mais de préférence d'une formulation de silicone permettant un enlèvement facile.

De préférence, la doublure amovible est faite d'un film de 25 polystyrène naturel, de haute résistance aux chocs (code produit 10106 ou 15462) commercialisé par REXAM Release ou d'un film de polyester siliconé commercialisé par REXAM Release. L'épaisseur de la doublure amovible peut être dans la gamme de 3 à 10 mils (environ 76 à 250 µm), ou de préférence être de 10 30 mils (environ 250 µm).

De préférence, le patch a une taille dans la gamme de 0,5 à 2 cm² et une épaisseur dans la gamme de 7 à 24 mils (environ 178 à 610 µm).

Dans un mode de réalisation de l'invention, une combinaison 35 d'agents anti-acnéiques a été choisie pour le traitement de l'acné. Ces agents comprennent un agent kératolytique tel que l'acide

salicylique, associé à un anti-irritant, un antiseptique, un agent antimicrobien et/ou d'autres composés de lutte contre l'acné tels que, par exemple, l'urée, l'allantoïne, des composés hydroxyquinoléinés, pour la délivrance par l'intermédiaire d'un patch directement sur la zone à traiter. La présence d'un anti-irritant sert à combattre l'irritation locale liée à l'application de kératolytiques sur la peau. L'antiseptique limite la croissance des organismes responsables de l'acné. De plus, l'agent antimicrobien peut améliorer les propriétés anti-acnéiques globales des compositions aux stades modérés ou sévères de l'affection. L'utilisation d'un solubilisant garantit que les agents actifs contenus dans le patch se présentent sous une forme propre à la diffusion vers la peau à partir du patch.

Les agents antimicrobiens typiquement utilisés pour l'application topique peuvent être les pénicillines, les céphalosporines, d'autres composés de type bétalactame, les aminoglycosides, les tétracyclines, l'érythromycine, des agents antifongiques, etc., ainsi qu'une combinaison de ces substances. De préférence, les agents antimicrobiens qui sont utilisés pour une l'application topique sur de la peau acnéiforme sont l'érythromycine, la tétracycline, la clindamycine, la céphalosporine.

Les antiseptiques typiquement utilisés pour l'application topique sur de la peau acnéiforme sont le triclosane (Irgasan DP 300), le phénoxy-isopropanol, le résorcinol, la chlorhexidine, la povidone et l'iode.

Les agents kératolytiques typiquement utilisés pour l'application topique sur de la peau acnéiforme sont l'acide salicylique, le peroxyde de benzoyle, le soufre, l'acide rétinoïque et un quelconque parmi un grand nombre d'acides de fruits et d'acides alpha-hydroxylés.

Les anti-irritants typiquement utilisés pour l'application topique sur de la peau acnéiforme sont le α -bisabolol, le farnésol, l'extrait de camomille et l'acide glycyrrhétinique.

Les solubilisants utilisés dans la formulation anti-acnéique de la présente invention peuvent être toute substance choisie

parmi le glycérol, le propylène glycol, les polyalcools, le sorbitol et les dérivés du sorbitol, de préférence le monooléate de sorbitane.

5 Les compositions selon la présente invention peuvent également contenir d'autres agents topiquement acceptables tels que des solvants, des antioxydants, des agents mouillants, etc.

Selon un mode de réalisation préféré, l'invention fournit un dispositif tel que décrit ci-dessus qui comprend, par rapport au poids total du support et de la formulation :

10 - un ou plusieurs agent(s) kératolytique(s), chacun en une quantité de 0,1 à 10,0% p/p, de préférence de 0,1 à 2,0% p/p et de préférence encore de 0,6% p/p ;

15 - un ou plusieurs agent(s) anti-irritant(s), chacun en une quantité de 0,01 à 5,0% p/p, de préférence de 0,01 à 3,0% p/p et de préférence encore de 1,0% p/p ;

- un ou plusieurs agent(s) antiseptique(s), chacun en une quantité de 0,05 à 2,0% p/p, de préférence de 0,1 à 1,0% p/p et de préférence encore de 0,3% p/p ; et

20 - un ou plusieurs solubilisant(s), chacun en une quantité de 0,1 à 5,0% p/p, de préférence de 1,0 à 3,0% p/p et de préférence encore de 2,0% p/p.

Ci-dessus et dans ce qui suit, "% p/p" signifie "% en poids par poids".

25 La présente invention est illustrée plus en détail par les exemples. Les exemples ne sauraient en aucun cas être interprétés comme limitant la portée de l'invention, laquelle portée est définie par les revendications annexées. Les exemples sont mis en oeuvre en utilisant l'acide salicylique comme agent kératolytique en une quantité de 0,1 à 2% p/p, ensemble avec un 30 anti-irritant tel que l'α-bisabolol en une quantité de 0,01 à 3% p/p, un antiseptique tel que le triclosane (Irgasan DP 300) en une quantité de 0,1 à 1% p/p, et un agent de solubilisation tel que le monooléate de sorbitane en une quantité de 0,1 à 5% p/p, le tout distribué dans diverses matrices polymères adhésives. La 35 délivrance contrôlée est obtenue sur une durée d'au moins 4

heures, de préférence sur une durée d'au moins 24 heures et de préférence encore sur une durée d'au moins 8 heures.

Exemple n° 1

5 *Préparation d'une matrice polymère et d'un dispositif de délivrance sous la forme d'un patch.*

Une composition de la matrice polymère adhésive utilisée pour préparer un patch destiné au traitement topique de l'acné et des affections cutanées acnéiformes contient de l'acide salicylique comme agent kératolytique ainsi que l'indique le tableau 1.

10

TABLEAU 1
Composition du système de délivrance adhésif simple

COMPOSANT	QUANTITE % p/p (ramené au poids sec)
α-bisabolol ¹	1,0
Irgasan DP 300 ²	0,3
Acide salicylique	0,6
Monooléate de sorbitane	2,0
Gelva ® 737	96,1

15 1. Le α-bisabolol est le
6-méthyl-2-(4-méthyl-3-cyclohexen-1-yl)-5-heptén-2-ol
2. L'Irgasan DP 300 est le
2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphényléther

20 Un procédé de production du patch ayant la composition ci-dessus est le suivant :

A 293,88 g de solution de résine multipolymère Gelva ® 737 (teneur en solides totale d'environ 32,7%), on ajoute de l'acide salicylique (0,6 g), de l'Irgasan DP 300 (0,3 g), de l'α-bisabolol (1,0 g) et du monooléate de sorbitane (2,0 g), et on agite le mélange à la température ambiante jusqu'à dissolution de

l'ensemble des ingrédients. On laisse reposer le mélange pendant plusieurs minutes afin de permettre aux bulles d'air d'être éliminées.

Le mélange adhésif est formulé en un système de patch de la manière suivante :

A l'aide d'un dispositif d'enduction approprié (applicateur en acier à outil carré Multi Clearance Applicator commercialisé par BYK Gardner) avec un jeu de coulée de 5 ou 10 mils (environ 130 ou 250 μm), on dépose une couche de mélange adhésif sur un film de polyester siliconé et on sèche le tout dans une étuve à 76-78°C pendant 15 à 18 minutes. Un film de polyuréthane apte à laisser passer l'air (Bertek Medfilm 390) est ensuite laminé sur la pellicule adhésive. Le système est ensuite délamинé et encore laminé sur une pellicule de polystyrène siliconé amovible (REXAM Release). L'épaisseur finale de la matrice polymère séchée est alors de 3 à 5 mils (environ 76 à 130 μm).

Le stratifié multicouches est ensuite découpé pour former un patch de forme circulaire ayant une taille nominale de 1 cm^2 (taille réelle 0,8 cm^2) et une épaisseur de 7 à 18 mils (environ 178 à 457 μm).

Exemple n° 2

Préparation de la matrice polymère adhésive.

On répète le mode opératoire de l'exemple 1 pour préparer la matrice polymère adhésive. L'adhésif utilisé dans cet exemple est le polymère à base d'acryliques GELVA ® 788. Le patch ainsi obtenu a finalement une forme circulaire de 1 cm^2 et une épaisseur de 8 à 24 mils (environ 203 à 610 μm).

Exemple n° 3

Préparation d'une matrice polymère adhésive contenant un mélange d'adhésifs.

La composition de la matrice polymère adhésive décrite dans cet exemple, avec les quantités spécifiées, est donnée dans le tableau 2.

TABLEAU 2
Composition du système de délivrance à base d'adhésifs
mélangés.

COMPOSANT	QUANTITE % p/p (ramené au poids sec)
α-bisabolol	1,0
Irgasan DP 300	0,3
Acide salicylique	0,6
Monooléate de sorbitane	2,0
Duro-Tak ® 87-2287: Duro-Tak ® 87-2353 (rapport 1:9 en poids dans le revêtement sec)	96,1

5

On obtient un mélange homogène en mélangeant 18,95 g de solution acrylique Duro-Tak® 87-2287 (teneur en solides totale d'environ 50,7%) et 238,92 g de solution acrylique Duro-Tak® 87-2353 (teneur en solides totale d'environ 36,2%). A ce mélange d'adhésifs, on ajoute de l'acide salicylique (0,6 g), de l'α-bisabolol (1,0 g), de l'Irgasan DP 300 (0,3 g) et du monooléate de sorbitane (2,0 g) et on agite le mélange à la température ambiante jusqu'à dissolution de tous les ingrédients. Ensuite, on laisse le mélange reposer à part pendant plusieurs minutes afin d'éliminer complètement les bulles d'air.

Le mélange adhésif est formulé en un système de patch de la manière suivante :

A l'aide d'un dispositif d'enduction approprié avec un jeu d'applicateur de 5 mils (environ 130 µm), on dépose une couche de mélange adhésif sur un film de polyester siliconé. On laisse le revêtement sécher dans une étuve à 80°C pendant 17 minutes et

ensuite on la stratifie au moyen d'un film de polyéthylène occlusif.

Le processus se termine par une découpe du stratifié multicouches pour obtenir un patch de forme circulaire, ayant une taille de 1 cm² et une épaisseur de 7,5 à 20 mils (environ 190 à 500 µm) qui est finalement ensaché dans un film d'emballage stratifié souple composé de papier, de polyéthylène basse densité, d'aluminium et de Surlyn ®.

Exemple n° 4

10 *Préparation d'un dispositif de délivrance sous la forme d'un patch contenant une couche d'adhésif simple et une matrice polymère avec et sans propriétés adhésives.*

15 Dans cet exemple, des substances telles que des antimicrobiens, des antiseptiques, des kératolytiques, des anti-irritants et des agents solubilisants sont réparties dans une matrice polymère dans laquelle les polymères peuvent avoir ou non des propriétés adhésives.

Le mode opératoire pour préparer ce patch est le suivant:

20 A 10 g d'éthanol AR, on ajoute de l'acide salicylique (0,1 g), de l'α-bisabolol (0,1 g), de l'Irgasan DP 300 (0,03 g) et du monooléate de sorbitane (0,2 g) et on agite le mélange jusqu'à dissolution de tous les ingrédients.

25 On imprègne des morceaux de papier filtre Whatman avec 3 ml de la solution éthanolique ci-dessus et on les laisse s'égoutter à la température ambiante. Les morceaux de papier imprégnés sont ensuite séchés dans une étuve à 40°C pendant 5 minutes et pour finir découpés selon une taille et une forme souhaitables (c'est-à-dire une forme circulaire de 5/8" de diamètre ou une surface de 5 cm²).

30 On enduit des films de polyester siliconés avec un adhésif simple à base d'acryliques tel que le Duro-Tak® 87-2287 ou le Duro-Tak® 87-2353. Le système bicouche est séché dans une étuve à 78-80°C pendant 15 minutes et ensuite stratifié avec un film de polyéthylène tel que le CoTran™ 9720. L'ensemble du système est découpé selon une taille et une forme souhaitables

(c'est-à-dire une forme circulaire de 7/8" de diamètre ou une surface de 7 cm²).

On enlève le film de polyester et, sur le stratifié ainsi exposé, on place le papier imprégné selon une disposition concentrique. 5 Enfin on applique le système multicouches en revêtement sur un film de polystyrène dont l'envers peut être strié (voir les figures 2a et 2b).

Exemple n° 5

10 *Préparation d'un dispositif de délivrance sous la forme d'un patch identique à celui de l'exemple 4, contenant une couche d'adhésif supplémentaire.*

15 On répète le mode opératoire de l'exemple 4 pour préparer un patch dans lequel le stratifié exposé est appliqué en revêtement sur un film de polystyrène revêtu en totalité ou en partie d'un adhésif simple.

Exemple n° 6

Stabilité du patch produit.

20 Le patch proposé dans la présente invention reste stable pendant deux ans. Pour déterminer sa stabilité dans le temps, on utilise des méthodes telles que le dosage de composite pour l'acide salicylique et des essais physiques (par exemple essai de résistance de l'adhésif à l'arrachement dynamique à 90° du patch à matrice à partir d'une tôle en acier inoxydable, ainsi que décrit dans "Test Methods For Pressure Sensitive Adhesive Tape", mis au point par la Commission Technique du Pressure Sensitive Tape Council, 11ème édition).

30 De plus, la stabilité du patch proposé a été examinée en conditions ambiantes. Les résultats, exprimés en pourcentage d'acide salicylique et de triclosane détectés dans le patch en fonction du temps, sont présentés sur la figure 3.

Exemple n° 7

Analyse de l'épuisement du patch.

35 Le patch produit est prévu pour libérer son contenu 4, 6, 10 et jusqu'à 24 heures après l'application. On réalise une analyse de l'épuisement du patch afin de déterminer la vitesse et l'étendue de la libération de l'acide salicylique à partir du patch.

Exemple n° 8*Etude d'irritation dermique primaire.*

Une étude d'irritation dermique primaire conformément aux exigences de la FDA suivant 21 CFR 58 a été réalisée en utilisant 5 des patches contenant de l'acide salicylique tel que décrits dans les modes de réalisation préférés, dans le but d'identifier une irritation ou des effets corrosifs potentiels résultant de l'exposition de la peau de lapins au matériau à tester.

La fourrure de six lapins de Nouvelle-Zélande est tondu le 10 plus à ras de la peau possible au niveau du site d'essai vingt-quatre heures avant l'application du matériau à tester.

Le matériau à tester est appliqué aussi bien sur de la peau 15 intacte que sur de la peau écorchée et chaque zone de test est recouverte d'un patch de 1 pouce carré maintenu en place avec du ruban adhésif non irritant. La peau est exposée au matériau à tester pendant une durée de vingt-quatre heures et on examine 20 les animaux pour rechercher des signes d'érythème, d'oedème et de toutes lésions ou autres effets toxiques entre trente et soixante minutes après le retrait du patch, et ensuite après soixante-douze heures.

L'étude montre que les patches produisent un très léger érythème avec quelque exfoliation de la peau au niveau de certains sites d'essai, mais aucun oedème. En outre, aucun autre effet toxique n'a été observé au cours de l'étude.

25 Le score d'irritation primaire tel qu'estimé est de 0,54, ce qui indique que le matériau testé n'est pas considéré comme un irritant cutané primaire au sens de la directive 16 CFR 1500.3 (c)(4).

Exemple n° 9*30 Test d'hypersensibilité de contact retardée - Test de sensibilisation de Buehler modifié.*

Un test d'hypersensibilité de contact retardée conformément aux exigences de la FDA suivant 9 CFR 2.31 a été réalisé en utilisant 35 des patches contenant de l'acide salicylique, tels que décrits dans les modes de réalisation préférés, afin de déterminer

la capacité des substances à tester à induire une réponse hypersensible générale.

La procédure expérimentale consiste en deux phases :

1. Phase d'induction

5 Un groupe de 20 cobayes est exposé au patch du matériau à tester et un groupe de 10 cobayes est exposé à du dinitrochlorobenzène (DNCB), un sensibilisant connu. La veille du dosage, les animaux sont tondus aussi à ras de la peau que possible au moyen de tondeuses électriques.

10 Le patch de matériau à tester est appliqué sur la zone tondue de chacun des 20 cobayes et maintenu en place au moyen de ruban adhésif non irritant. Les patches sont laissés en place pendant 6 heures puis retirés. On affecte une note à l'érythème aux sites de test 24 et 48 heures après l'application. On répète 15 cette procédure sur le même site une fois par semaine pendant les deux semaines suivantes pour un total de trois expositions de 6 heures. Après la dernière application de patch, on laisse les animaux sans traitement pendant environ deux semaines.

20 Au groupe témoin positif de 10 cobayes, on applique une solution à 0,75% de DNB dans de l'éthanol à 50% et la notation se fait de la manière précédemment décrite.

Les tableaux ci-après indiquent les notes individuelles obtenues par le patch de matériau à tester et le témoin positif.

TABLEAU 3.
Notes individuelles des animaux pour le matériau à tester.
Erythème.

Animal	1ère semaine		2ème semaine		3ème semaine	
	24 h	48 h	24 h	48 h	24 h	48 h
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0
15	0,5	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0

5

On ne note aucun érythème pour le patch de matériau à tester au cours des trois phases d'induction.

TABLEAU 4.
Notes individuelles des animaux pour le témoin positif.
Erythème.

Animal	1ère semaine		2ème semaine		3ème semaine	
	24 h	48 h	24 h	48 h	24 h	48 h
1	0,5	0	0,5	0	2	1
2	1	0,5	1	1	2	1
3	1	0	1	0,5	1	1
4	0,5	0	1	0,5	2	2
5	1	0,5	0,5	0	1	1
6	1	0	1	0,5	2	1
7	0,5	0	1	1	2	1
8	1	0	1	1	2	1
9	1	0,5	1	1	1	1
10	1	0,5	1	0,5	2	1

5

Au cours de ce test, les animaux ont présenté un érythème allant de nul à faible et faible confluent.

2. Phase d'épreuve

10 Au bout des deux semaines de repos, le groupe du test et le groupe témoin positif sont soumis à une épreuve sur des sites vierges. Au groupe du test, on applique le matériau à tester et au groupe témoin positif du DNCB. Le mode opératoire utilisé est le même que celui décrit ci-dessus, sauf que les évaluations de la peau se font 24, 48 et 72 heures après l'application. Les résultats 15 sont présentés dans les tableaux ci-après.

TABLEAU 5.

Notes individuelles des animaux pour le matériau à tester.
Erythème.

Animal	24 h	48 h	72 h
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	0	0
6	0	0	0
7	0	0	0
8	0	0	0
9	0	0	0
10	0	0	0
11	0	0	0
12	0	0	0
13	0	0	0
14	0	0	0
15	0,5	0	0
16	0	0	0
17	0	0	0
18	0	0	0
19	0	0	0
20	0	0	0

5

Au cours de la phase d'épreuve, on ne note aucun érythème en aucun point chez le groupe de test ou vierge recevant le matériau à tester.

TABLEAU 6.

Notes individuelles des animaux pour le témoin positif.
Erythème.

Animal	24 h	48 h	72 h
1	1	0,5	0,5
2	1	0,5	0,5
3	1	1	0,5
4	1	0,5	0,5
5	1	1	0,5
6	1	0,5	0
7	1	0,5	0,5
8	2	1	0,5
9	2	1	0,5
10	1	1	0,5

5

Au cours de ce test, les animaux ont présenté un érythème allant de nul à faible et faible confluent.

Exemple n° 10

10 *Test de lésion répétée par un patch pour déterminer la sensibilisation de contact et la photosensibilisation.*

Cette étude a pour objectif de déterminer la sensibilisation et la photosensibilisation cutanées et de contact chez des volontaires humains par un patch contenant de l'acide salicylique tel que décrit dans les modes de réalisation préférés de la présente invention, dans le but de revendiquer une "hypoallergénicité" du produit.

Quarante (40) volontaires sains des deux sexes, âgés de 20 à 55 ans, ont été inclus dans l'étude.

20 1. Phase d'induction

Dans cette partie, on utilise des tests de lésions répétées par des patches associés à un test de maximisation. Sur la peau intacte du haut du dos des quarante volontaires, on applique une solution à 1% de laurylsulfate de sodium. Ensuite, le produit à

tester est appliqué et maintenu en place au moyen d'un ruban adhésif non irritant. On laisse le matériau à tester en place pendant 48 heures et on lit le site 30 minutes après avoir retiré le patch. Ensuite, on applique un patch neuf sur le même site. On applique des patches neufs 3 fois par semaine et les évaluations se font 48 heures après le retrait. L'application répétée des patches suivant cette méthode se poursuit pendant trois semaines (soit un total de dix applications).

Des essais de patches additionnels ont été utilisés pour déterminer la photosensibilisation de contact due au patch. Au cours de la phase d'induction et en parallèle avec les essais de patches répétés, les sites d'essai de patches sont irradiés à cinq reprises à l'aide d'un stimulateur solaire ou UVA (5 joules) après avoir retiré cinq patches successifs (en série). Le potentiel phototoxique du patch testé est évalué 1, 6 et 24 heures après un traitement unique.

Phase d'épreuve

La période de test de trois semaines une fois terminée est suivie d'une période de repos de quinze jours. A l'issue de la période de repos, on teste des patches de la manière suivante :

On applique sur le dos en premier la solution de laurylsulfate de sodium, suivie du patch de matériau à tester. Dans le test d'épreuve, on retire le patch 48 heures après l'application et on effectue les évaluations 24, 48 et 72 heures après l'application. Au cours de la phase d'épreuve, un second test de patch est réalisé sur un autre site et, une fois le patch retiré, le site est irradié avec des UVA (5 joules). Les lectures se font 72 et 96 heures après l'application.

Pour les deux phases, les évaluations sont faites par le même chercheur et dans des conditions identiques. La notation est basée sur l'échelle ICDRG standard. Les résultats sont négatifs pour les deux phases et, par conséquent, le patch testé peut être considéré comme "hypoallergénique" et "testé dermatologiquement".

Exemple n° 11*Test d'irritation répétée chez l'homme.*

Cette étude a pour objectif de fournir une indication rapide et simple du pouvoir irritant potentiel du patch à tester. Compte 5 tenu de la sensibilité moindre de la peau humaine vis-à-vis des substances irritantes par rapport au modèle animal, les essais chez l'homme se font généralement par application répétitive du patch à tester.

L'étude englobe 20 volontaires hommes ou femmes (âgés de 10 15 à 50 ans) et dont le haut du dos est exempt de tout problème cutané.

Le patch de matériau à tester est initialement appliqué sur le haut du dos des volontaires pendant 24 heures et maintenu avec du ruban non irritant Scanpor, puis il est retiré. Une heure après 15 le retrait, on essuie doucement le site cutané avec une pelote de laine humide et on le note. On répète l'application du matériau à tester 24 heures plus tard, sur le même site. L'application du matériau à tester se poursuit pendant 20 jours (soit un total de 10 applications, avec une période de repos pendant les week- 20 ends).

Les résultats ne révèlent aucun signe d'érythème, d'oedème ou de suintement induit par le patch testé et, par conséquent, le produit peut être considéré comme "non irritant".

Exemple n° 12*Perméabilité des patches anti-acnéiques.*

Afin d'évaluer l'effet local des patches anti-acnéiques selon l'invention, on détermine l'absorption (flux) transdermique *in vitro* de l'acide salicylique à partir de la matrice adhésive selon l'invention en utilisant de la peau de cadavre humain, suivant le mode opératoire décrit par Franz T. dans "Percutaneous absorption on the relevance of the *in vitro* data", J. Invest. Derm. 30 64, 190-195, 1975.

Pour les études de flux *in vitro*, on utilise la couche cornée de 35 la peau de cadavre humain. Sur des échantillons de peau fraîchement prélevés après le décès, on sépare la couche cornée de la peau suivant la technique décrite par Kligmann A.M. et Coll.

dans "Preparation of the isolated sheets of the human stratum corneum", Arch. Derm. 88, 702, 1963.

Une étude comparative de la détermination du flux cutané (exprimé en quantité cumulée de perméation de l'acide salicylique par unité de surface à un moment quelconque) entre le patch anti-acnéique de l'invention (Patch 1), le même patch mais possédant une matrice adhésive d'épaisseur double (Patch 2) et une formulation de gel de référence contenant 2% d'acide salicylique (Gel) est présentée sur la figure 4 [figure 4a et figure 4b].

Les résultats montrent une pénétration très limitée pour le patch anti-acnéique avec les deux épaisseurs de matrice adhésive, comparée à celle de la formulation de gel de référence, confirmant ainsi l'effet local du patch anti-acnéique proposé.

Bien entendu, l'invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation décrits et représentés, à partir desquels on pourra prévoir d'autres modes et d'autres formes de réalisation, sans pour autant sortir du cadre de l'invention.

REVENDICATIONS

1. Dispositif sous forme de patch pour l'application topique d'une formulation anti-acnéique, comprenant un adhésif synthétique sensible à la pression, utilisé comme support ou associé à un support, ladite formulation anti-acnéique étant uniformément distribuée dans ledit support, caractérisé en ce que ladite formulation anti-acnéique comprend des quantités efficaces d'au moins deux ingrédients actifs pris dans au moins deux groupes différents d'ingrédients actifs et en ce que lesdits groupes différents au nombre d'au moins deux sont choisis dans le groupe comprenant les agents kératolytiques, les agents anti-irritants, les agents antiseptiques, les agents antimicrobiens, les hormones, les agonistes d'hormones, les antagonistes d'hormones et d'autres agents convenant pour le traitement de l'acné.
2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite formulation anti-acnéique comprend en outre un ou plusieurs solubilisant(s).
3. Dispositif selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il comprend en outre un ou plusieurs excipient(s) acceptables pour l'application topique.
4. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, qui comprend, par rapport au poids total du support et de la formulation :
 - un ou plusieurs agent(s) kératolytique(s), chacun en une quantité de 0,1 à 10,0% p/p, de préférence de 0,1 à 2,0% p/p et de préférence encore de 0,6% p/p ;
 - un ou plusieurs agent(s) anti-irritant(s), chacun en une quantité de 0,01 à 5,0% p/p, de préférence de 0,01 à 3,0% p/p et de préférence encore de 1,0% p/p ;
 - un ou plusieurs agent(s) antiseptique(s), chacun en une quantité de 0,05 à 2,0% p/p, de préférence de 0,1 à 1,0% p/p et de préférence encore de 0,3% p/p ; et
 - un ou plusieurs solubilisant(s), chacun en une quantité de 0,1 à 5,0% p/p, de préférence de 1,0 à 3,0% p/p et de préférence encore de 2,0% p/p.

5. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel l'adhésif synthétique (2) est muni d'une couche pelliculaire dorsale (1) sur un premier côté, et d'une doublure amovible adhérante du côté opposé, lequel côté opposé entrera en contact avec la surface de la peau.
6. Dispositif selon la revendication 5, caractérisé en ce que la pellicule dorsale est occlusive.
7. Dispositif selon la revendication 5, caractérisé en ce que la pellicule dorsale est apte à laisser passer l'air.
- 10 8. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le support synthétique est formé de couches multiples.
- 15 9. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le support synthétique est une matrice polymère adhésive.
10. Dispositif selon la revendication 9, caractérisé en ce que la matrice polymère adhésive est formée d'un ou plusieurs polymères adhésifs.
- 20 11. Dispositif selon la revendication 9 ou 10, caractérisé en ce que la matrice polymère adhésive est faite d'un ou plusieurs polymères choisis dans le groupe constitué par les polymères à base d'acryliques, les polymères à base de caoutchouc et les polymères à base de silicones, acceptables topiquement et possédant des propriétés d'adhésion.
- 25 12. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que l'agent kératolytique est choisi dans le groupe constitué par l'acide salicylique, le peroxyde de benzoyle, le soufre, l'acide rétinoïque et au moins un acide parmi les acides de fruits et les acides alpha-hydroxy.
- 30 13. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que l'agent anti-irritant est choisi dans le groupe constitué par l' α -bisabolol, le farnésol, l'acide glycyrrhétinique et l'extrait de camomille.
- 35 14. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'agent antiseptique est choisi dans le

groupe constitué par le triclosane, le phénoxy-isopropanol, le résorcinol, la chlorhexidine, la povidone et l'iode.

15. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 2 à 14, caractérisé en ce que l'agent de solubilisation est choisi dans 5 le groupe constitué par le glycérol, le propylène glycol, les polyalcools, le sorbitol et les dérivés du sorbitol, de préférence le monooléate de sorbitane.

16. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 15, caractérisé en ce qu'il comprend en outre un agent antimicrobien, choisi de préférence dans le groupe constitué par l'érythromycine, la tétracycline, la céphalosporine et la clindamycine.

17. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, qui procure une délivrance prolongée de la formulation pendant au moins 4 heures, de préférence au moins 24 heures, de préférence encore 8 heures.

18. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, qui a une taille dans la gamme de 0,5 à 2 cm² et une épaisseur dans la gamme de 7 à 24 mils (environ 178 à 610 µm).

19. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 20 18, caractérisé en ce que l'agent kératolytique est l'acide salicylique.

20. Dispositif selon la revendication 19, dans lequel la quantité efficace d'acide salicylique est de 0,6% p/p.

21. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 25 20, caractérisé en ce que l'antiseptique est le triclosane.

22. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, caractérisé en ce que l'anti-irritant est l'α-bisabolol.

23. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 30 22, caractérisé en ce que l'agent solubilisant est le monooléate de sorbitane.

24. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 35 23, caractérisé en ce que la formulation anti-acnéique est uniformément distribuée dans un papier associé avec l'adhésif synthétique.

25. Procédé de fabrication du dispositif de délivrance selon l'une quelconque des revendications 1 à 23, comprenant :

(a) le mélange d'un adhésif unique ou d'un mélange d'adhésifs avec une composition anti-acnéique de manière à former un mélange ; et

5 (b) la stratification dudit mélange sur une première face avec une doublure amovible et sur une seconde face avec une pellicule dorsale.

1 / 4

Fig.1



Fig. 2a

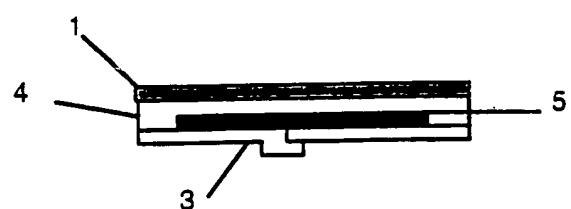
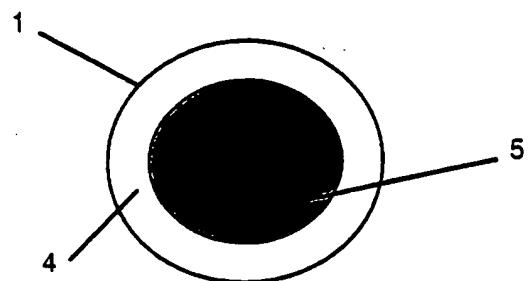


Fig. 2b



Quantité d'agent actif détecté (%)

Fig. 3

Stabilité du patch contre l'acné en ce qui concerne l'acide salicylique et le triclosane.

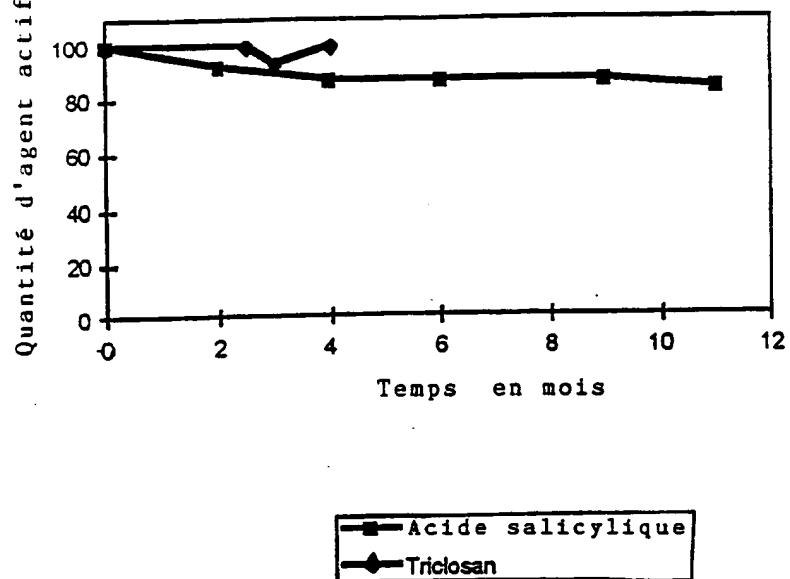


Fig. 4a

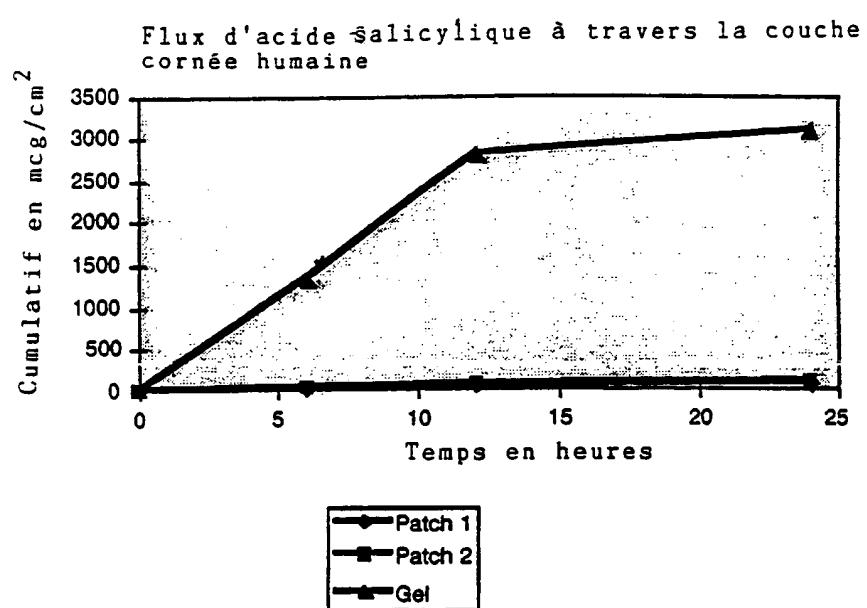
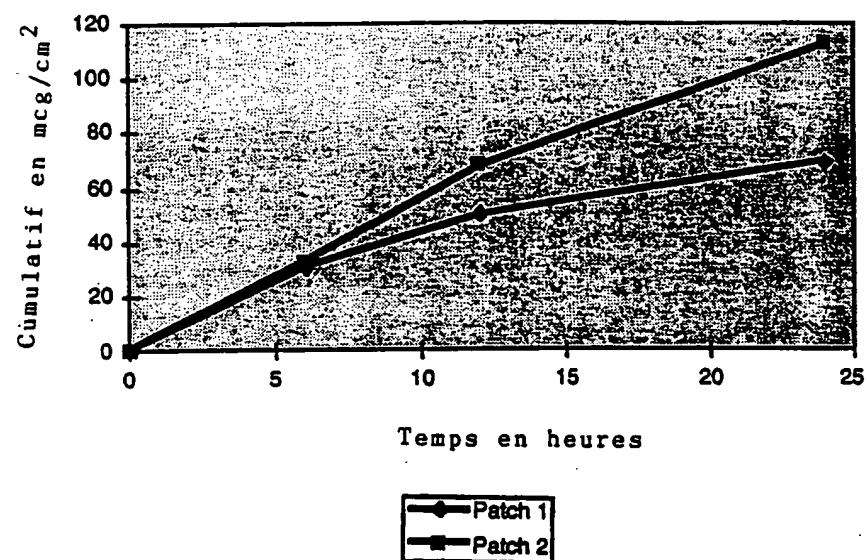


Fig. 4b



THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)